

Morphologische Veränderungen an Groß- und Kleinhirn
nach Gabe von Rezeptorenblockern

Manfred Arndt

1975

Aus dem Anatomischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Morphologische Veränderungen an Groß- und Kleinhirn
nach Gabe von Rezeptorenblockern

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Manfred Arndt
aus Bremervörde

Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Dr. J. Grote

Referent: Professor Dr. med. F. Ehrenbrand

Korreferent: Professor Dr. med. L. Vollrath

Tag der mündlichen Prüfung: 18. November 1975

Einleitung

Katecholamine vermitteln als Überträgerstoffe ihre Wirkung am Erfolgsorgan durch Erregung spezifischer Rezeptoren. AHLQUIST (1948) fand beim Experimentieren mit sechs verschiedenen Sympathikomimetika an verschiedenen Organen zwei Varianten der Dosis-Wirkungskurven. Er postulierte daher zwei verschiedene Rezeptoren, die er Alpha- und Beta-Rezeptoren nannte. Diese Vorstellung wurde in den folgenden Jahren durch das Auffinden spezifischer Hemmstoffe für Alpha- und Beta-Rezeptoren erhärtet, die als Alpha- und Beta-Rezeptorenblocker bezeichnet wurden. Über selektive Blockade, insbesondere der adrenergen Beta-Rezeptoren, wird nach AMMON (1970) auch der intrazelluläre Stoffwechsel beeinflusst. Dabei ist nach Ansicht von ROBINSON, BUTCHER und SUTHERLAND (1967) die Adenylcyclase der eigentliche metabolische Katecholaminrezeptor vom Beta-Typ für Glykogenolyse und Lipolyse.

Solche Rezeptorenblocker setzen überraschenderweise bereits in therapeutischer Dosierung eindeutig faßbare morphologische Veränderungen (Enterochromaffine Zellen: EHRENBAND und MÜLLER-REILAND 1971, Schilddrüse und Nebennierenrinde: FISCHER 1973, Speicheldrüsen: MATTHAEAS 1974). Die an den Speicheldrüsen beobachteten Veränderungen glichen solchen, die durch Atropinapplikation (MÜLLER 1954) herbeigeführt werden konnten. Da bei therapeutischer Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern klinisch als Nebenwirkungen bisweilen das Auftreten von Nausea und Schwindelgefühl beobachtet worden war (MUSCHOLL und RAHN 1968, GEBHARDT 1969, MICHEL 1971), lagen entsprechende morphologische Untersuchungen am Kleinhirn und Großhirn nahe. Ergänzend sei vermerkt, daß u. a. LESZKOVSKY und TARDOS (1965), MURMANN, ALMIRANTE und SACCANI-GUELFY (1966) sowie LAVERTY und TAYLOR (1968) dem Beta-Rezeptorenblocker Propranolol eine sedative und anti-convulsive Wirkung zuschreiben.

Material und Technik

Als Versuchstiere dienten zehn adulte und gesunde Meerschweinchen. Vier Tieren wurde einmalig 10 mg Phentolamin (REGITIN) / kg Körpergewicht als Alpha-Rezeptorenblocker intraperitoneal injiziert. Vier weiteren Versuchstieren wurde in der gleichen Weise einmalig 4 mg Propranolol (DOCITON) / kg Körpergewicht als Beta-Rezeptorenblocker appliziert, während zwei Meerschweinchen als Kontrolltiere unbehandelt belassen wurden. Aus jeder Versuchsgruppe wurde ein Tier 1/2, 1, 2 und 4 Stunden post injectionem getötet. Den Versuchs- und Kontrolltieren wurden Kleinhirn und Großhirn entnommen und in Calcium-Formol oder in Carnoyscher Flüssigkeit fixiert, in Paraplast eingebettet und 7 - 8/^u dick, möglichst in Serie, geschnitten. Folgende histochemische Reaktionen und Färbungen wurden ausgeführt: PAS-Reaktion, Alcianblue-Reaktion, Versilberung nach BODIAN und Einfärbung mit Galloxyanin-Chromalaun, Gefrierschnitte wurden mit Sudanswarz B eingefärbt. Von Calcium-Formol fixiertem Material wurden 10 - 12/^u dicke Gefrierschnitte ungefärbt fluoreszenzmikroskopisch untersucht (benutzte Filterkombination: UV_t (Schott) UG 4 mm und UV_a 470 nm).

Grundsätzlich wurden bei allen Tieren nur die gleichen Rindenareale von Groß- und Kleinhirn bei gleicher Methodik untereinander verglichen.

Befunde

Kleinhirn

Nach Applikation von Rezeptorenblockern betrafen augenfällige morphologische Veränderungen die PURKINJE-Zellen.

PAS-Reaktion

Der Dimorphismus der PURKINJE-Zellen, nämlich "helle" und "dunkle" Perikarya, tritt deutlich hervor. Die voluminösen "hellen" PURKINJE-Zellen erscheinen nur schwach tingiert und lassen keine membranartige Bedeckung erkennen; Kern und Kernkörperchen sind leicht auszumachen (Abb. 1a). Daneben werden stets kleinere Perikarya angetroffen, deren Cytoplasma kräftiger PAS-positiv reagiert und die eine PAS-positive Grenzmembran (EHRENBRAND und ELLER 1966, LANGE 1965) besitzen. Der Zelleib dieser "dunklen" PURKINJE-Zellen neigt

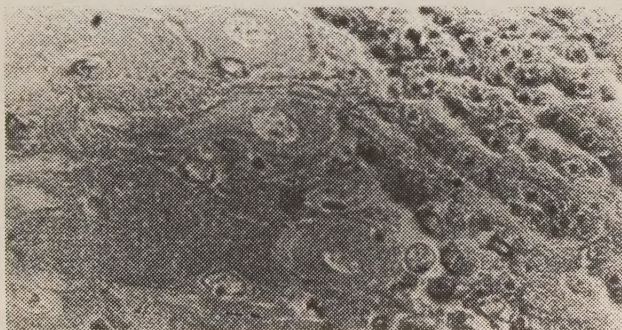


Abb. 1a: Kontrolltier, Kleinhirnrinde. Ca-Formol fix., Paraffinschnitt 8/^u. PAS-Reaktion. Schwach tingierte voluminöse PURKINJE-Zellen mit hellem Cytoplasma. Eine Grenzmembran ist nicht erkennbar. Abbildungsmaßstab 675 : 1

zur Schrumpfung, der Kern ist oft nur schwer zu erkennen (Abb. 1b und 1c). Anteilmäßig überwiegen die "hellen" PURKINJE-Perikarya.

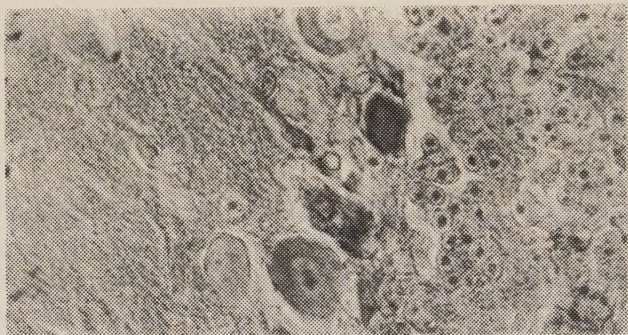


Abb. 1b: Material und Technik wie Abb. 1a. Unterschiedlicher Reaktionsausfall an PURKINJE'schen Zellen.
Abbildungsmaßstab 675 : 1

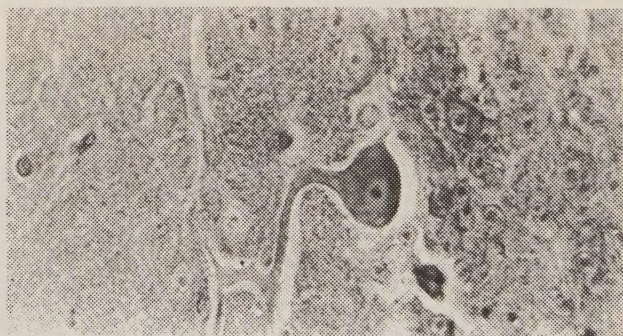


Abb. 1c: Material und Technik wie Abb. 1a. Kräftig PAS-positive PURKINJE-Zelle. Die PAS-positive Lipidgrenzmembran setzt sich auf den Dendritenstamm fort. Abbildungsmaßstab 675 : 1

Schon dreißig Minuten nach der Applikation von DOCITON (Propranolol) fällt bei wesentlich mehr PURKINJE-Zellen die PAS-Reaktion seitens ihres Cytoplasmas kräftiger aus. Nur noch streckenweise dominieren schwach reagierende PURKINJE-Perikarya (Abb. 2a). Vier Stunden nach der Applikation von Propranolol (DOCITON) werden fast ausschließlich (geschrumpfte) PURKINJE-Perikarya mit kräftigem Reaktionsausfall angetroffen (Abb. 2b und 2c).

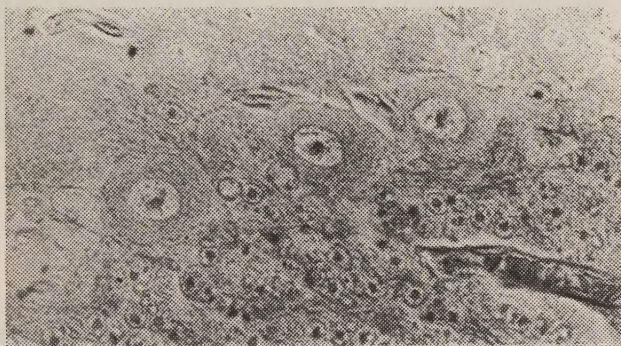


Abb. 2a: Versuchstier, Kleinhirnrinde vier Stunden nach der Applikation von Propranolol. Ca-Formol fix., Paraffinschnitt 8/^u. PAS-Reaktion. Sehr schwach tingierte PURKINJE-Zellen mit voluminösem Kern und hellem Nucleoplasma. Abbildungsmaßstab 675 : 1

Hiermit einher geht ein deutliches Hervortreten PAS-positiver Lipoidgrenzmembranen (Abb. 2c und 3b). Vereinzelt ist auch an PURKINJE-Zellen mit keinem so kräf-

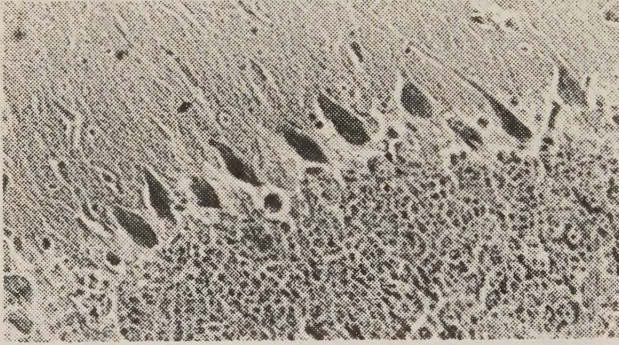


Abb. 2b: Material und Technik wie Abb. 2a. Stark positiver Reaktionsausfall der PURKINJE-Zellen, die zudem leicht geschrumpft anmuten.

Abbildungsmaßstab 320 : 1

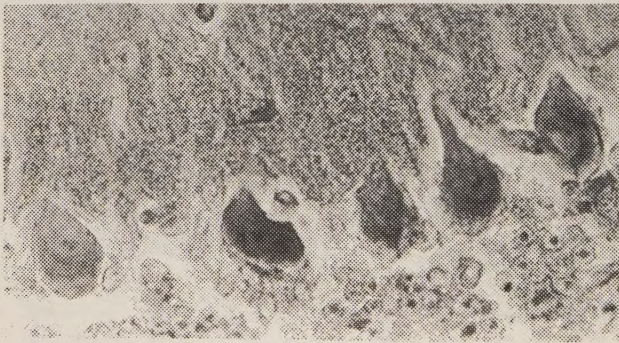


Abb. 2c: Gleiches Präparat wie Abb. 2b. Die PAS-positiven Ganglien zeigen bei stärkerer Vergrößerung eine kräftig reagierende lipophile Grenzmembran.

Abbildungsmaßstab 675 : 1

tigen Reaktionsausfall seitens ihres Cytoplasmas eine Lipoidgrenzmembran auszumachen (Abb. 3a).

Die Applikation des Alpha-Rezeptorenblockers Phentolamin (REGITIN) bewirkt innerhalb der ersten Stunde ein vermehrtes Auftreten PAS-positiver PURKINJE-Zellen mit gleichfalls PAS-positiv reagierender Grenzmembran. Bei längerer Einwirkungsdauer (zwei Stunden) normalisiert sich die erhöhte Reaktivität der Perikarya und Grenzmembranen allmählich wieder. Vier Stunden nach der Injektion von Phentolamin sind keine Abweichungen zwischen Kontroll- und Versuchstieren mehr festzustellen.

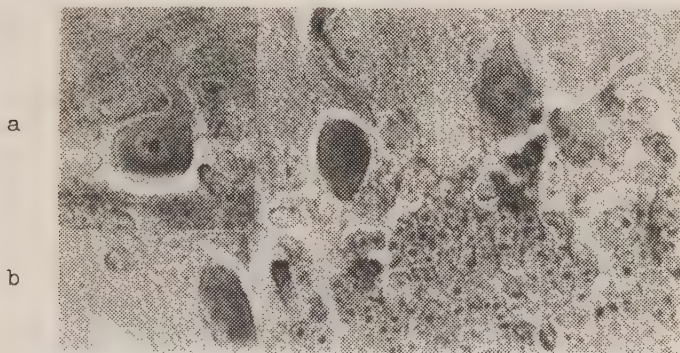


Abb. 3: Material und Technik wie Abb. 2a.

- a) Schwach tingierte PURKINJE-Zelle mit Schrumpfungstendenz. Deutliche Lipoidgrenzmembran setzt sich vom Perikaryon auf den Dendritenstamm fort. Während sich das Karyoplasma fast PAS-negativ verhält, reagiert das Cytoplasma kräftiger. Abbildungsmaßstab 675 : 1
- b) Kräftig PAS-positive PURKINJE-Zellen mit PAS-positiver Markscheide. Abbildungsmaßstab 675 : 1

Argyrophilie

Zur Prüfung der Argyrophilie wurden von Ca-Formol-gehärtetem Material Paraffinschnitte hergestellt und nach BODIAN versilbert. Die mit Propranolol (DOCITON) behandelten Versuchstiere lassen entsprechend der Versuchsdauer vermehrt PURKINJE-Zellen mit einer argyrophilen Grenzmembran erkennen. Die Applikation von Phentolamin (REGITIN) verursacht nur transitorisch innerhalb der ersten Stunde Veränderungen, wie sie nach DOCITON-Gabe beschrieben wurden.

Fluoreszenz

Dreißig Minuten nach Gabe von Propranolol (DOCITON) leuchten nur die Perikarya der PURKINJE-Zellen goldgelb bis hellgrün auf, nach einer Stunde auch wieder ihre Dendriten, während die Fluoreszenzerscheinungen seitens der Dendriten im Kleinhirn der Kontrolltiere stets ausgeprägter sind als die des Ganglienzellplasmas. Bei Tieren mit längeren Versuchszeiten (zwei und vier Stunden) liefern die Zelleiber kräftigere Emissionen, besonders intensiv fluoreszieren jedoch die Dendriten.

Gabe von Phentolamin (REGITIN) verstärkt innerhalb der ersten beiden Stunden die Fluoreszenz seitens der PURKINJE'schen Zellen, wobei auch die Dendriten außerordentlich kräftig fluoreszieren. Vier Stunden nach der Applikation entspricht das fluoreszenzmikroskopische Verhalten wieder dem der Kontrolltiere.

Gallocyanin-Chromalaun-Methode

Mit der Gallocyanin-Chromalaun-Methode (Fixierung in Carnoyscher Flüssigkeit) wurden einzelne Lipoidgrenzmembranen von PURKINJE-Zellen unspezifisch angefärbt. Nach Verabfolgung der Rezeptorenblocker konnten keine morphologisch er-

faßbaren Veränderungen der cytoplasmatischen RNS oder des DNS-Gehaltes der Zellkerne beobachtet werden.

Großhirn

PAS-Reaktion

Die Perikarya liefern einen mäßig bis kräftigen cytoplasmatischen Reaktionsausfall. Gliazellen reagieren nur schwach PAS-positiv. Eine positive Reaktion weisen ferner die Membrana gliae limitans perivascularis und Gitterfaserhäutchen auf.

Bei der Applikation von Propranolol (DOCITON) kann an Versuchspräparaten eine deutliche Verbreiterung der perivaskulären Lymphscheiden im Vergleich mit Kontrollpräparaten festgestellt werden. Diese ist vier Stunden nach Versuchsbeginn im Bereich oberflächlicher Areale am ausgeprägtesten (Abb. 4a). Auch die Astrozyten, speziell in der Lamina

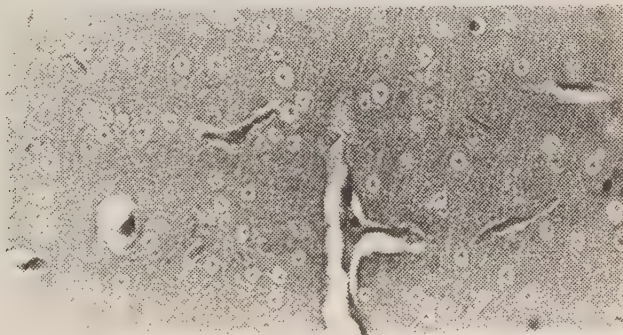


Abb. 4a: Versuchstier, Ca-Formol fix., Paraffinschnitt 8/^u. PAS-Reaktion. Großhirnrinde vier Stunden nach der Applikation von Propranolol. Deutliche Erweiterung der perivaskulären Lymphscheiden.

Abbildungsmaßstab 675 : 1

zonalis, erscheinen zwei und vier Stunden post injectionem ödematös gequollen (Karyoplasma hell, Zelleib voluminös).

Die Gabe von Phentolamin (REGITIN) führt nach dreißig Minuten Einwirkungsdauer ebenfalls zu einer allerdings nur transitorischen Erweiterung der VIRCHOW-ROBIN'schen Räume (Abb. 4b). Nach zwei und vier Stunden ist jedoch eine völlige Normalisierung eingetreten.

Fluoreszenz

Dreißig Minuten nach Applikation von Alpha- oder Beta-Rezeptorenblockern fluoreszieren die Ganglienzellen gegenüber den Kontrolltieren verstärkt hellgrün, ohne eindeutige Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen erkennen zu lassen. Bereits nach weiteren dreißig Minuten sind diese Veränderungen wieder abgeklungen.

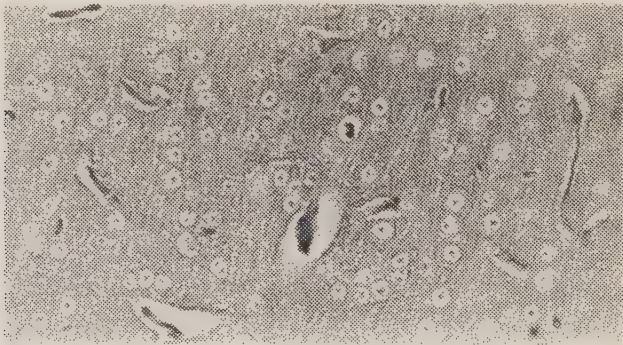


Abb. 4b: Versuchstier, Ca-Formol fix., Paraffinschnitt 8/^u. PAS-Reaktion. Großhirnrinde dreißig Minuten nach der Applikation von Phentolamin. Ebenfalls deutliche Erweiterung der perivaskulären Lymphscheiden. Abbildungsmaßstab 675 : 1

Besprechung

Die vorliegenden Befunde lassen einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Rezeptorenblockern und strukturellen Veränderungen im Zentralnervensystem annehmen.

Bei der Anwendung von Propranolol (DOCITON) entspricht das Ausmaß der erfaßbaren Veränderungen der Einwirkungsdauer des Pharmakons. Nach Blockierung der adrenergen Beta-Rezeptoren treten vermehrt kräftig reagierende "dunkle" PURKINJE-Zellen mit einer deutlich darstellbaren Lipoidgrenzmembran bei Durchführung der PAS-Reaktion und Versilberung nach BODIAN auf. Nach Applikation von Phentolamin (REGITIN) fällt auf, daß dreißig Minuten post injectionem ähnliche Veränderungen auftreten, wie sie nach Gabe von Propranolol beschrieben wurden. Doch bei längeren Versuchszeiten weichen die Befunde nach Verabfolgung des Alpha- oder Beta-Rezeptorenblockers erheblich voneinander ab. Während sich die morphologisch und histochemisch faßbaren Veränderungen beim Propranolol verstärken, tritt im Falle des Phentolamin eine schrittweise Normalisierung ein, so daß nach vierstündiger Einwirkungszeit Kontroll- und Versuchstiere im Präparat einander gleichen.

Die im Stratum ganglionosum des Meerschweinchenkleinhirns beobachteten "hellen" und "dunklen" Perikarya sind hinlänglich bekannt (EINARSON 1933, ATTARDI 1957, BRODAL 1958, WESSEL 1966). WESSEL (1966) faßt sie als Ausdruck verschiedener Funktionszustände desselben Zelltyps auf. In der vorliegenden Untersuchung läßt das gewandelte Verhalten vieler PURKINJE-Zellen bei der PAS-Reaktion nach Applikation von Rezeptorenblockern vermuten, daß es sich dabei um kurzfristig zu beeinflussende Funktionszustände gleichartiger

Zellen handelt. Experimentell konnten bereits ATTARDI (1957 an Meerschweinchen mit erhöhtem täglichen Laufpensum) und WESSEL (1966 an Mäusen mit Alloxan-Diabetes) das gehäufte Vorkommen "dunkler" PURKINJE-Zellen beobachten. Die erwähnten Autoren führen die Dichtezunahme auf einen höheren Gehalt an Nucleoproteiden zurück. Bei Durchsicht der Präparate, die nach der Gallocyanin-Chromalaun-Methode behandelt wurden, konnte ich keine entsprechenden Befunde erheben. BACSICH (1932) und SCHARF (1958) plädieren für einen vermehrten Lipoidgehalt "dunkler" Ganglienzellen. In den eigenen Untersuchungen erwiesen sich die PURKINJE-Zellen jedoch als nahezu sudanophob. (Hierzu sei bemerkt, daß in formolfixiertem Material chemohistologisch schwieriger Lipide nachweisbar sind als in nativem (EHRENBRAND 1961) und nach KUTSCHERA-AICHBERGEN (1925) Lipide dann leicht dem histochemischen Nachweis entgehen, wenn sie als Lipoproteinverbindungen vorliegen). Nach SCHARF (1958) sind weiter die PAS-positiven Phosphatide, insbesondere die als Zwitterionen extrem polaren Lecithine, Kepheline und das Sphingomyelin, verantwortlich für den Dualismus der Ganglienzellen. Seine Untersuchungen ergaben, daß sich die "dunkle" Ganglienzelle durch einen besonders hohen Gehalt an solchen Phosphatiden von dem "hellen" Perikaryon unterscheidet. Die mittels der PAS-Reaktion erhobenen eigenen Befunde könnten also mit einem wechselnden Gehalt der einzelnen Zellen an Phosphatiden in Verbindung gebracht werden. Vermerkt sei, daß FRANZEN (1964) eine Bindung der Katecholamine an Lipide (Phosphatide) postuliert. Nach Applikation von Propranolol mag die Blockierung der Adenylcyclase (und damit der Lipolyse: ROBINSON, BUTCHER und SUTHERLAND 1967) zu einer Anhäufung intrazellulärer Lipide führen.

LANGE (1965) stellte Lipoidgrenzmembranen an den PURKINJE'schen Zellen der Maus dar. In den eigenen Präparaten wurden die Markscheiden, insbesondere bei Durchführung der PAS-Reaktion, kräftig tingiert. Für die positive PAS-Reaktion sind dabei nach ADAMS (1963) hauptsächlich die Hexosen der Cerebroside im Myelin verantwortlich. Die an PURKINJE-Zellen beobachteten Lipoidgrenzmembranen entsprechen hinsichtlich ihrer Morphologie den aus der einschlägigen Literatur für sie bekannten Schilderungen: Große Perikarya weisen dünne, oft nicht auszumachende Markscheiden auf, während kleine dunkle Perikarya eine deutliche Lipoidgrenzmembran besitzen. Bezüglich der speziellen lichtmikroskopischen Literatur über markhaltige Ganglienzellen sei auf MÜNZER (1931) und SCHARF (1953, 1958) sowie EHRENBRAND und ELLER (1966) verwiesen.

Der mögliche Einwand, die dunkle Erscheinungsform der PURKINJE-Zellen beruhe auf einer echten Schrumpfung und damit Verdichtung des Grundcytoplasmas, erklärt jedoch keinesfalls die Zusammenhänge zwischen der Tingierbarkeit der Zelleiber und Markscheiden und der Einwirkungszeit der Rezeptorenblocker, denn Kontroll- und Versuchspräparate wurden völlig gleich behandelt. Das vermehrte Auftreten "dunkler" Perikarya mit tingierter Markscheide kann also nicht als Artefakt gewertet, sondern muß vielmehr auf die Applikation des Rezeptorenblockers zurückgeführt werden.

Da sowohl Propranolol (DOCITON) als auch Phentolamin (REGITIN) ihre Wirkung durch Änderung der Katecholaminkonzentration entfalten, ist das PAS-Reaktionsverhalten der Katecholamine zu berücksichtigen. GRAUMANN (1956) zufolge werden Katecholamine durch Anwendung chromat- und bichromathaltiger Flüssigkeiten in unlösliche Polymerisationsprodukte umgewandelt, die PAS-positiv reagieren.

Wenngleich diese PAS-Reaktion keineswegs spezifisch ist, so steigt doch in der vorliegenden Untersuchung die PAS-Reaktivität möglicherweise mit der intrazellulären Katecholaminkonzentration. Das verstärkte Aufleuchten von PURKINJE-Perikarya und Dendriten, also synaptischen Zellbereichen, bei der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung könnte derartige Überlegungen unterstützen. Ob nun die Polymerisationsprodukte von Katecholaminen oder Phosphatide oder beide gemeinsam verantwortlich sind für die vorliegenden Änderungen im PAS-Reaktionsverhalten, kann auf Grund der durchgeführten Untersuchungen nicht geklärt werden.

Weiter wäre eine Zunahme des Glykogengehaltes in den stärker PAS-positiv reagierenden PURKINJE-Zellen in Betracht zu ziehen. So verursacht Propranolol (DOCITON) durch Hemmung der Glykogenolyse im Hirn von Mäusen eine Erhöhung des Glykogengehaltes (ESTLER und AMMON 1966). LAVERTY und TAYLOR (1968) konnten zeigen, daß Propranolol die Bluthirnschranke passiert und sich im Rattenhirn gleichmäßig verteilt. Verwiesen sei auch auf eine Zusammenstellung von AMMON (1970) über Zusammenhänge zwischen der Erregung adrenerger Beta-Rezeptoren und der Inselzellsekretion im Pankreas.

Die klinisch bei der Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern bisweilen beobachtete Nausea bis zu gesteigertem Schwindelgefühl als Nebenwirkung (MUSCHOLL und RAHN 1968, GEBHARDT 1969, MICHEL 1971) kann möglicherweise mit Veränderungen an den PURKINJE'schen Zellen, wie sie umstehend beschrieben wurden, in Verbindung gebracht werden.

Im Großhirn waren fluoreszenzmikroskopisch in beiden Versuchsgruppen Veränderungen an den Ganglienzellen nur kurz-

fristig und ohne Gruppenunterschiede feststellbar. Dagegen waren Veränderungen im Bereich der perivaskulären Lymphscheiden im Großhirn besonders ausgeprägt. Anhand der eigenen Präparate kann im Großhirn Propranolol (DOCITON)-behandelter Meerschweinchen, besonders vier Stunden nach Versuchsbeginn, eine Erweiterung der perivaskulären Lymphscheiden beobachtet werden. Auch einige Astrozyten erscheinen ödematös gequollen. Nach Applikation von Phentolamin (REGITIN) können solche Veränderungen nur innerhalb der ersten Stunde nach Versuchsbeginn festgestellt werden. Nach NIESSING und VOGELL (1960), LUSE und HARRIS (1960), SHIMODA (1961), ULE (1962) u. a. treten derartige Veränderungen beim Hirnödem auf.

Für eine hämodynamisch bedingte Genese der ödematösen Veränderungen nach Gabe von Propranolol (DOCITON) sprechen die Herabsetzung des Herzminutenvolumens (HARRIS, SCHOENFELD, BROOKS und WEISSLER 1964) sowie die kardiodepressive und antifibrillatorische Eigenwirkung des Propranolol (BENFEY und VARMA 1964, BLACK, DUNCAN und SHANKS 1965). Weiterhin wird nach der Applikation von Propranolol eine Abnahme des arteriellen Mitteldrucks und des Sauerstoffverbrauchs beschrieben (EPSTEIN, ROBINSON, KAHLER und BRAUNWALD 1965).

Die beschriebenen Veränderungen nach Verabreichung von Phentolamin (REGITIN) können mit der gefäßerweiternden Wirkung dieses Pharmakons zusammenhängen, denn GOTTSTEIN (1962) hat für das Phentolamin eine Haftzeit am konstriktorischen Rezeptor der Gefäßinnenwand von etwa zwanzig bis sechzig Minuten festgestellt.

Möglicherweise kann auch das vermehrte Auftreten "dunkler" PURKINJE-Zellen nach der Applikation von Rezeptorenblockern mit solchen Prozessen in Verbindung gebracht werden. WESSEL (1966) berichtet über eine relative Zunahme "dunkler" PURKINJE-Zellen beim Hirnödem. BRODAL (1958) erwähnt die be-

sondere Empfindlichkeit dieser Ganglienzellen gegenüber Sauerstoffmangel.

Nicht entschieden werden konnte in den vorliegenden Untersuchungen, inwieweit die aufgeführten Faktoren (Phospholipide, Katecholamine, Glykogen und Hämodynamik) allein oder zusammen die geschilderten Veränderungen hervorrufen.

Zusammenfassung

Nach Applikation von Propranolol (DOCITON) treten im Kleinhirn von Meerschweinchen vermehrt PURKINJE-Zellen mit kräftig PAS-positivem Cytoplasma und deutlicher Grenzmembran auf. Gleichzeitig setzt eine Erweiterung der perivaskulären Lymphscheiden im Großhirn ein. Am ausgeprägtesten sind diese Veränderungen vier Stunden nach Versuchsbeginn. Die Verabfolgung von Phentolamin (REGITIN) zeitigt nur innerhalb der ersten Stunde ähnliche Erscheinungen. Eine verbindliche Erklärung der beobachteten morphologischen Veränderungen kann im Rahmen der vorliegenden, vorerst noch orientierenden Untersuchungen nicht angegeben werden. Für letztere kämen möglicherweise Lipide, Katecholamine, Glykogen oder hämodynamische Faktoren in Frage.

L i t e r a t u r

- ADAMS, C. W. M. : The histochemistry of myelin sheath. Neurochemistry 2, Springfield (1963), 85 - 112
- AHLQUIST, R. P. : A study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol. 153 (1948), 586 - 600
- AMMON, H. P. T. : Adrenerge Beta-Rezeptoren im Stoffwechsel. Dtsch. Apoth. Ztg. 110 (1970), 197 - 200
- ATTARDI, G. : Quantitative behaviour of cytoplasmatic RNA in rat PURKINJE cells following prolonged physical stimulation. Proc. Symp. Cytochem. Methods, Stockholm 1957
- BACSICH, P. : Theoretische und praktische Beiträge zur Untersuchung der Zellen der peripheren Ganglien. Acta litt. sci. Reg. Univ. Hung. Francisco-Joseph. Szeged., Sect. Med. 6 (1932), 27 - 36
- BENFEY, B. G.,
D. R. VARMA : Antisymphomimetic and antifibrillatory effects of pronethalol and propranolol. Brit. J. Pharmacol. 26 (1966), 3 - 8
- BLACK, J. W.,
W. A. M. DUNCAN,
R. G. SHANKS : Comparison of some properties of pronethalol and propranolol. Brit. J. Pharmacol. 25 (1965), 577 - 591
- BRODAL, A. : Das Kleinhirn. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. IV, 8, Berlin 1958, 103 - 105
- EHRENBRAND, F. : Beiträge zur Orthologie der lactierenden Milchdrüse. Habilitationsschrift, Mainz 1961. In: Acta histochem. 18 (1964), 1 - 50 und 19 (1964), 104 - 158
- EHRENBRAND, F.,
B. ELLER : Beiträge zur Morphologie und Topochemie markhaltiger Ganglienzellen. Anat. Anz. 118 (1966), 331 - 347

- EHRENBRAND, F.,
H. MÜLLER-REILAND : Rezeptorenblocker und enterochromaffine Zellen. Mikroskopie 27 (1971), 216 - 219
- EINARSON, L. : Notes on the morphology of nerve cells and its relation to nuclear substances. Amer. J. Anat. 53 (1933), 141 - 175
- EPSTEIN, S. E.,
B. F. ROBINSON,
R. L. KAHLER, and
E. BRAUNWALD : Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and sub-maximal exercise in man. J. Clin. Invest. 44 (1965), 1745 - 1753
- ESTLER, C. J.,
H. P. T. AMMON : The influence of the beta-sympathicolytic agent propranolol on glycogenolysis in muscle, brain, liver of white mice. Biochem. Pharmacol. 15 (1966), 2031 - 2035
- FISCHER, F. : Beobachtungen an endokrinen Drüsen nach Verabreichung von Rezeptorenblockern. Aus dem Anatomischen Institut Mainz (1973)
- FRANZEN, D. : Beiträge zur Morphologie und Chemo-histologie des Nebennierenmarks des Goldhamsters. Anat. Anz. 115 (1964), 35 - 58
- GEBHARDT, W. : Alpha- und Betarezeptoren und deren pharmakologische Beeinflussung. Med. Klin. 64 (1969), 822 - 825
- GOTTSTEIN, U. : Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen. Heidelberg 1962
- GRAUMANN, W. : Topochemische Untersuchungen über die perjodreaktiven Stoffe im Nebennierenmark des Goldhamsters. Acta histochem. 2 (1956), 237 - 258

- HARRIS, W. S.,
C. D. SCHOENFELD,
R. H. BROOKS, and
A. M. WEISSLER : Reversal of epinephrine effects
in the human by beta-adrenergic
blockade. Clin. Res. 12 (1964),
337 - 349
- KUTSCHERA-AICHBERGEN, H. : Beitrag zur Morphologie der
Lipoide. Virch. Arch. f. Anat. u.
Physiol. 256 (1925), 569 - 594
- LANGE, W. : Zur färberischen Darstellung von
Zellgrenzmembranen der PURKINJE-
Zellen der Maus. Anat. Anz. 117
(1965), 467 - 482
- LAVERTY, R.,
K. M. TAYLOR : Propranolol uptake into the
central nervous system and the
effect on rat behaviour and amine
metabolism. J. Pharm. Pharmacol.
20 (1968), 605 - 609
- LESZKOVSKY, G.,
L. TARDOS : Some effects of propranolol on
the central nervous system.
J. Pharm. Pharmacol. 17 (1965),
518 - 519
- LUSE, S. A.,
B. HARRIS : Electron microscopy of the brain
in experimental edema.
J. Neurosurg. 17 (1960), 439 - 441
- MATTHAEAS, B. : Rezeptorenblocker und Speichel-
drüsen. Inauguraldissertation,
Mainz 1974
- MICHEL, D. : Versuch einer Bilanz: Die Thera-
pie mit beta-sympathikolytischen
Substanzen. Fortschr. Med. 89
(1971), 447 - 451

- MÜLLER, G. : Histotopochemisch nachweisbare funktionelle Veränderungen der Basalmembran. Acta histochem. 1 (1954), 166 - 172
- MÜNZER, F. TH. : Über markhaltige Ganglienzellen. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 24 (1931), 286 - 362
- MURMANN, W.,
L. ALMIRANTE,
M. SACCANI-GUELFU : Central nervous system effects of four beta-adrenergic receptor blocking agents. J. Pharm. Pharmacol. 18 (1966), 317 - 318
- MUSCHOLL, E.,
K. H. RAHN : Adrenerge alpha- und beta-Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe. Klin. Wschr. 46 (1968), 113 - 119
- NIESSING, K.,
W. VOGELL : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz. Zschr. Zellforsch. 52 (1960), 216 - 237
- ROBINSON, G. A.,
R. W. BUTCHER,
E. W. SUTHERLAND : Adenylcyclase as an adrenergic receptor. Ann. N. Y. Acad. Sci. 139 (1967), 703 - 723
- SCHARF, J. H. : Die Beziehungen der Lipotide zu den perizellulären Strukturen der Ganglienzellen bei einigen Wirbellosen im Vergleich zu Wirbeltieren. Z. Zellforsch. 38 (1953), 526 - 570
-Sensible Ganglien. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. IV/3, Berlin 1958, 203 - 218

- SHIMODA, A. : Elektronenoptische Untersuchungen über
den perivaskulären Aufbau des Gehirns
unter Berücksichtigung der Veränderungen
bei Hirnödem und Hirnschwellung. Dtsch.
Zschr. Nervenhk. 183 (1961), 78 - 98
- ULE, G. : Elektronenmikroskopische Studien zum
experimentellen Hirnödem. IV Internat.
Kongr. f. Neuropath., München 1961,
Proc. Vol. II (1962), 118 - 1931
- WESSEL, W. : Elektronenoptische Studien zur Orthologie
und experimentellen Pathologie des
Kleinhirns der Maus. Veröff. a. d. morph.
Path. 71, Stuttgart 1966

Besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. F. Ehrenbrand für die freundliche Überlassung dieser Arbeit aussprechen. Herzlich möchte ich auch Frau Dr. med. F. Fischer für ihre freundliche Beratung und hilfreiche Unterstützung danken.

L e b e n s l a u f

Am 11. August 1948 wurde ich als erster Sohn des Landwirts Kurt Arndt und dessen Ehefrau Meta, geb. Tönjes, in Bremer-vörde geboren.

In der Zeit von 1955 bis 1959 ging ich zur Volksschule in Gnarrenburg. Ab April 1959 besuchte ich dann das St. Viti Gymnasium in Zeven, wo ich 1967 die Reifeprüfung bestand. Anschließend leistete ich meinen Wehrdienst ab.

Von 1968 bis 1973 studierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Vorphysikum 1969, Physikum 1970, Staatsexamen 1973).

Die Bestallung als Zahnarzt erfolgte am 5. Juni 1973.

Am 19. Juni 1973 heiratete ich die Apothekenhelferin Gunda Sidden.

Vom 1. August 1973 bis zum 31. März 1974 war ich bei dem Zahnarzt Dr. Brächer in Friedberg angestellt. Seit April 1974 arbeite ich als Ausbildungsassistent bei dem Zahnarzt H. J. Mau in Gerolstein.

Gerolstein, im März 1975

